

51

Int. Cl. 2:

C 07 C 87/40

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

C 07 C 87/45

C 07 C 91/14

C 07 C 97/07

A 61 K 31/13

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 26 33 889 A 1

11

Offenlegungsschrift 26 33 889

21

Aktenzeichen:

P 26 33 889.6

22

Anmeldetag:

28. 7. 76

43

Offenlegungstag:

17. 2. 77

30

Unionspriorität:

32 33 31

28. 7. 75 Frankreich 7523499

54

Bezeichnung:

Neue Aminobenzocyclohepten-Derivate und deren Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zusammensetzungen

71

Anmelder:

Roussel-Uclaf S.A., Paris

74

Vertreter:

Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Holzbauer, R., Dipl.-Phys.;
Zumstein jun., F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Klingseen, F., Dipl.-Ing.;
Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Erfinder:

Nedelec, Lucien, Dr., Le Raincy; Pierdet, Andre, Noisy-le-Sec;
Dumont, Claude, Dr., Nogent-sur-Marne; Kannengießer, Marie-Helene,
Paris (Frankreich)

DT 26 33 889 A 1

2633889

TELEFON: SAMMEL-NR. 22 53 41
TELEX 529979
TELEGRAMME: ZUMPAT
POSTSCHECKKONTO:
MÜNCHEN 91139-809, BLZ 70010080
BANKKONTO: BANKHAUS H. AUFHÄUSER
KTO.-NR. 397997, BLZ 70030500

8 MÜNCHEN 2.
BRÄUHAUSSTRASSE 4

97/N

Cas 1692 D

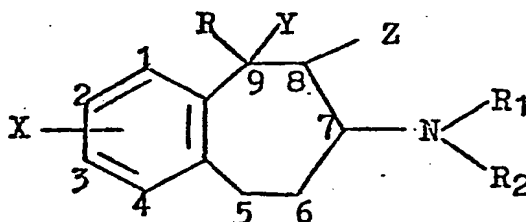
ROUSSEL-UCLAF, Paris/Frankreich

Neue Aminobenzocyclohepten-Derivate und deren Salze,
=====

Verfahren zu ihrer Herstellung und
=====

pharmazeutische Zusammensetzungen
=====

Die Erfindung betrifft neue Aminobenzocyclohepten-Derivate
sowie deren Additionssalze mit Mineralsäuren oder organischen
Säuren der allgemeinen Formel I



worin

- X ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom mit Ausnahme des Fluoratoms darstellt, wobei sich das Halogenatom in 2- oder 4-Stellung am Phenylkern befindet,
- Y ein Wasserstoffatom darstellt oder mit Z eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung bildet,
- Z ein Wasserstoffatom darstellt oder mit Y eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung bildet,
- R ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest, der gegebenenfalls durch ein

709807/1242

- Fluor- oder Chloratom, einen Methylrest oder Methoxyrest substituiert sein kann, darstellt,
- R_1 ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt,
- R_2 einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt oder
- R_1 und R_2 zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten Heterocyclus mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden, der gegebenenfalls ein anderes Heteroatom enthalten kann und ferner gegebenenfalls durch einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann.

In der allgemeinen Formel I und im folgenden bedeutet X vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom, der Ausdruck "Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen" bedeutet beispielsweise einen Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl- oder Pentyl-Rest, der Ausdruck "Alkenylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen" bedeutet beispielsweise einen Vinyl-, Allyl-, Buten-2-yl- oder Penten-2-yl-Rest, der Ausdruck "gesättigter Heterocyclus mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein anderes Heteroatom enthalten und gegebenenfalls durch einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann" bedeutet beispielsweise einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazinyl-, N-Methyl-piperazinyl-, N-Äthyl-piperazinyl-, N-Propyl-piperazinyl- oder N-Butyl-piperazinyl-Rest.

Die Additionssalze mit den Mineralsäuren oder organischen Säuren können beispielsweise die mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Citronensäure, Oxalsäure, Glyoxylsäure, Asparaginsäure, Alkansulfonsäuren, wie Methan- oder Äthansulfonsäure, Arylsulfonsäuren, wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure, und Arylcarbonsäuren gebildeten sein.

709807/1242

2633889

Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen seien insbesondere genannt die Derivate der vorstehenden Formel I sowie deren Additionssalze mit den Mineralsäuren oder organischen Säuren, für die in der genannten Formel I X ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom darstellt, R ein Wasserstoffatom, einen Methyl- oder Phenylrest darstellt, R_1 ein Wasserstoffatom, einen Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Allylrest darstellt, R_2 einen Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Allylrest darstellt oder R_1 und R_2 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazinyl- oder N-Methylpiperazinyl-Ring bilden.

Unter diesen letztgenannten seien insbesondere die Derivate der vorstehenden Formel I sowie deren Additionssalze mit den Mineralsäuren oder organischen Säuren, für die in der genannten Formel I R ein Wasserstoffatom oder einen Phenylrest darstellt, R_1 ein Wasserstoffatom, einen Methyl-, Äthyl- oder Allylrest darstellt, R_2 einen Methyl-, Äthyl- oder Allylrest darstellt oder R_1 und R_2 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidono- oder N-Methylpiperazinylrest bilden, genannt.

Unter diesen seien schließlich die Derivate der vorstehenden Formel I sowie deren Additionssalze mit den Mineralsäuren oder organischen Säuren, für die in der genannten Formel I R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest darstellt und R_2 einen Methyl-, Äthyl- oder Allylrest darstellt, genannt.

Es versteht sich von selbst, daß die Verbindungen der vorstehenden Formel I, worin R einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest darstellt, der gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom, einen Methyl- oder Methoxyrest substituiert sein kann, und Y und Z ein Wasserstoffatom darstellen, in zwei Isomeren-Formen vorliegen können, die im Folgenden als A- und B-Isomere bezeichnet werden.

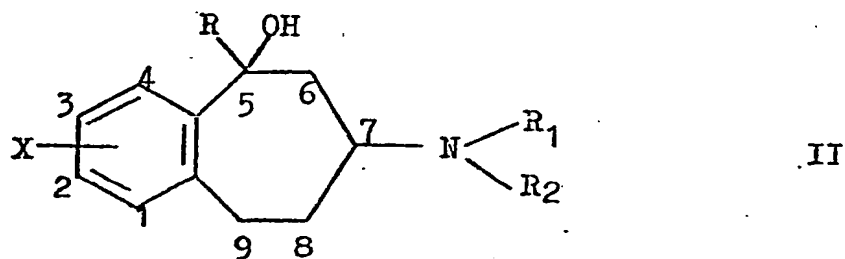
Die Erfindung erstreckt sich ferner auf diese neuen Verbindungen.

709807/1242

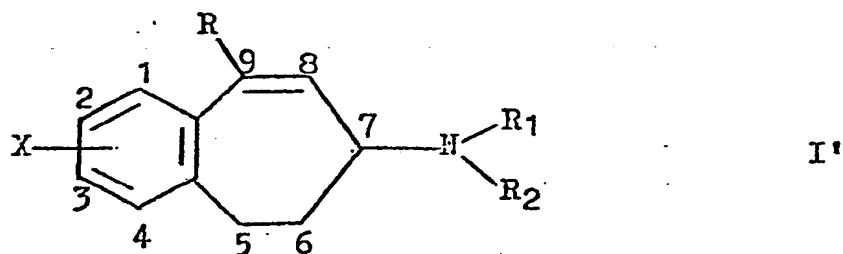
2633889

Unter den erfindungsgemäßen Verbindungen seien insbesondere die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen genannt.

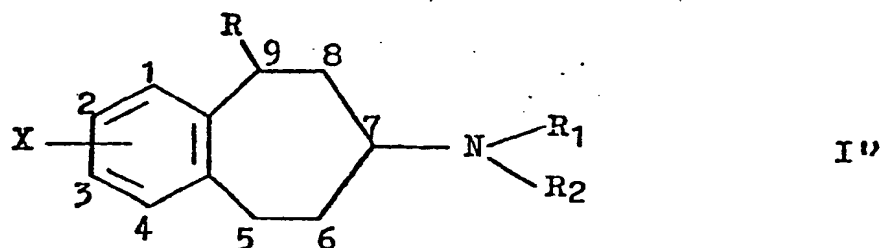
Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der vorstehenden Formel I sowie deren Salze, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel



worin X, R, R₁ und R₂ die bereits angegebene Bedeutung haben, dehydratisiert, um eine Verbindung der Formel



zu erhalten, worin X, R, R₁ und R₂ die bereits angegebene Bedeutung haben, und daß man entweder diese letztere isoliert und gegebenenfalls in die Salzform überführt oder diese Verbindung der Formel I' reduziert, um eine Verbindung der Formel



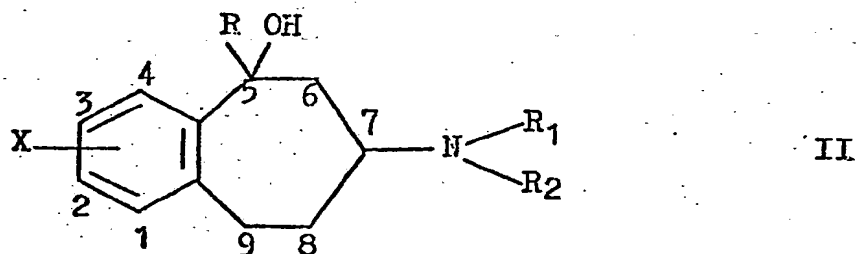
worin X, R, R₁ und R₂ die bereits angegebene Bedeutung haben, zu erhalten, und daß man diese letztere isoliert und gegebenenfalls in die Salzform überführt.

709807/1242

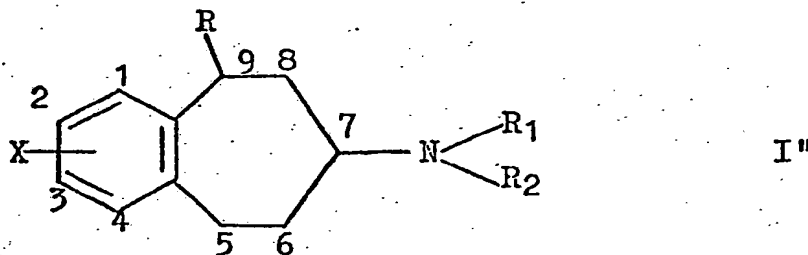
Gemäß bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung ist das vorstehende Herstellungsverfahren dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) die Dehydratation der Verbindung der Formel II bei der Siedetemperatur der Reaktionsmischung mit Hilfe einer starken Säure, wie Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, oder mit Hilfe von Kaliumbisulfat oder durch Erhitzen in Hexametapol (Handelsname für Hexamethylphosphortriamid) durchführt und
- b) die Reduktion der Verbindung der Formel I' mit Hilfe von gasförmigem Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium, durchführt.

Die Erfindung betrifft ferner eine Variante des Verfahrens zur Herstellung der Derivate der vorstehenden Formel I'', die dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel



worin X, R, R₁ und R₂ die bereits angegebene Bedeutung haben, mit Hilfe eines energischen Reduktionsmittels reduziert, um eine Verbindung der Formel



zu erhalten, worin X, R, R₁ und R₂ die bereits angegebene Bedeutung haben, und daß man diese letztere isoliert und gegebenenfalls in die Salzform überführt.

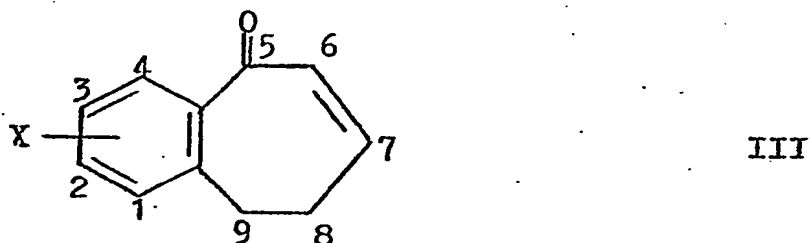
709807/1242

Bei der Durchführung dieser Variante erfolgt die Reduktion der Verbindung der Formel II mit Vorteil mit Hilfe von Natrium in flüssigem Ammoniak und in Gegenwart eines Alkanols von niedrigem Molekulargewicht, wie Äthanol.

Die Derivate der Formel I' und II' weisen einen basischen Charakter auf. Man kann die Additionssalze dieser Derivate mit Vorteil dadurch erhalten, daß man in im wesentlichen stöchiometrischen Mengen eine Mineralsäure oder organische Säure mit den genannten Derivaten umsetzt.

Die Salze können hergestellt werden, ohne die entsprechenden Basen zu isolieren.

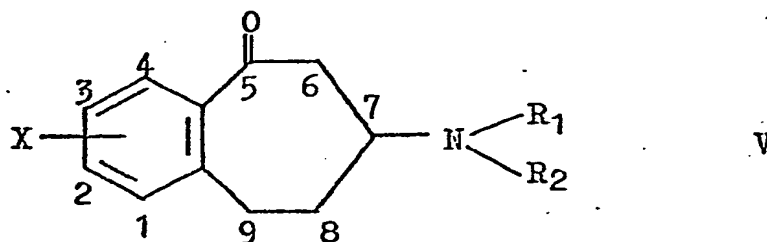
Die Verbindungen der Formel II, worin X, R, R₁ und R₂ die bereits angegebene Bedeutung haben, können nach einem Verfahren hergestellt werden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel



worin X die bereits angegebene Bedeutung hat, mit einem Amin der Formel



worin R₁ und R₂ die bereits angegebene Bedeutung haben, umsetzt, um eine Verbindung der Formel



709807/1242

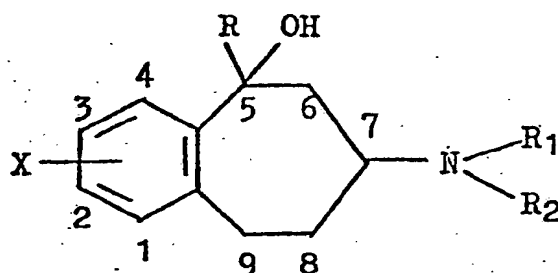
2633889

worin X , R_1 und R_2 die bereits angegebene Bedeutung haben, zu erhalten, und daß man entweder diese letztere mit einer Organometallverbindung der Formel



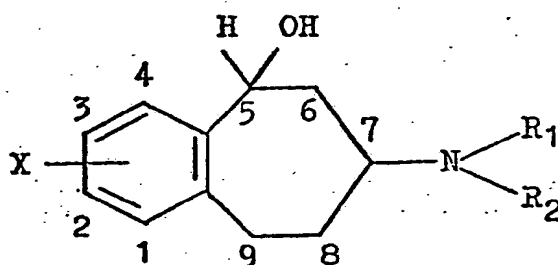
VI

worin M ein Lithiumatom oder einen $-Mg-Hal$ -Rest darstellt, wobei Hal für ein Chlor- oder Bromatom steht und R die bereits angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff hat, umsetzt, um eine Verbindung der Formel



II

zu erhalten, worin X , R , R_1 und R_2 die bereits angegebene Bedeutung haben, mit der Ausnahme, daß R kein Wasserstoffatom darstellt, und dann diese letztere isoliert, oder die Verbindung der Formel V reduziert, um eine Verbindung der Formel



II'

zu erhalten, worin X , R_1 und R_2 die bereits angegebene Bedeutung haben, und dann diese letztere isoliert.

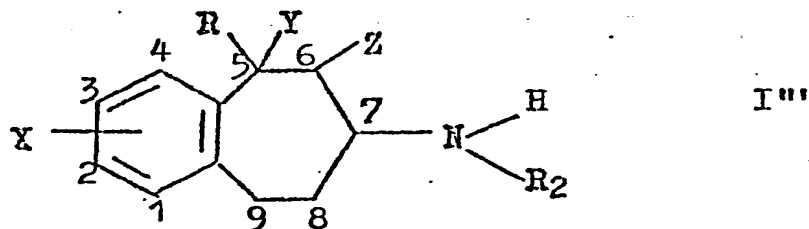
Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen der Formel II arbeitet man wie folgt:

- a) Die Reaktion der Verbindung der Formel III mit dem Amin der Formel IV erfolgt bei Raumtemperatur in einem Alkanol von niedrigem Molekulargewicht, wie Äthanol.

709807/1242

- b) Die Reaktion der Verbindung der Formel V mit einer Organometallverbindung der Formel VI erfolgt in einem wasserfreien Äther, wie Äthyläther oder Tetrahydrofuran.
- c) Die Reduktion der Verbindung der Formel V erfolgt mit Hilfe von Natriumborhydrid in Gegenwart eines Alkanols von niedrigem Molekulargewicht, wie Äthanol, oder mit Hilfe von Lithiumaluminiumhydrid in einem organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran.

Die Verbindungen der Formel I, worin R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen und X, R, Y und Z die bereits angegebene Bedeutung haben, können auch nach einem Verfahren hergestellt werden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel



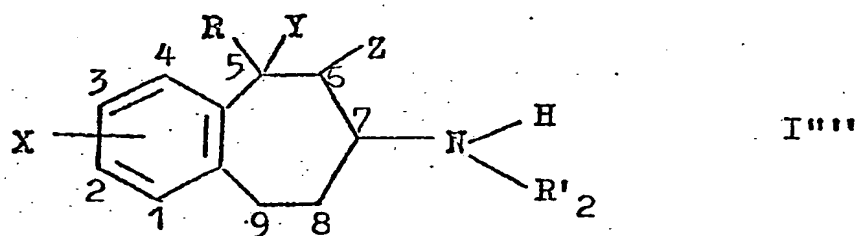
worin X, R, Y, Z und R_2 die bereits angegebene Bedeutung haben, mit einem Halogenid der Formel



worin Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellt und R_1 die bereits angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, um die gewünschte Verbindung zu erhalten.

Die Verbindungen der Formel I, worin R_1 einen Methylrest darstellt, R_2 einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt und X, R, Y und Z die bereits angegebene Bedeutung haben, können auch nach einem Verfahren hergestellt werden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel

709807/1242



worin R'_2 einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt und X, R, Y und Z die bereits angegebene Bedeutung haben, der Einwirkung von Formaldehyd und Natriumcyanoborhydrid unterwirft, um die gewünschte Verbindung zu erhalten.

Es versteht sich von selbst, daß die Verbindungen der Formel I, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom tragen, nach bekannten Methoden aufgespalten werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen sehr interessante pharmakologische Eigenschaften. Sie besitzen insbesondere bemerkenswerte Eigenschaften bei den Tests hinsichtlich der anti-depressiven Aktivität.

Diese Eigenschaften werden nachstehend im experimentellen Teil veranschaulicht.

Diese Eigenschaften rechtfertigen die Verwendung der Aminobenzocyclohepten-Derivate der Formel I und ihrer Additionssalze mit den pharmazeutisch verträglichen Säuren als Arzneimittel.

Unter diesen Arzneimitteln seien insbesondere diejenigen genannt, die aus den neuen Aminobenzocyclohepten-Derivaten der Formel I sowie deren Additionssalzen mit den pharmazeutisch verträglichen Säuren bestehen, in welcher Formel I X ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom darstellt, R ein Wasserstoffatom, einen Methylrest oder einen Phenylrest darstellt, R_1 ein Wasserstoffatom, einen Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Allylrest darstellt, R_2 einen Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Allylrest darstellt oder R_1 und R_2 zusammen mit dem Stickstoffatom, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazinyl- oder N-Methylpiperazinyl-Rest bilden.

709807/1242

2633889

Unter diesen seien besonders diejenigen der Formel I genannt, in welcher Formel R ein Wasserstoffatom oder einen Phenylrest darstellt, R_1 ein Wasserstoffatom, einen Methyl-, Äthyl- oder Allylrest darstellt und R_2 einen Methyl-, Äthyl- oder Allylrest darstellt oder R_1 und R_2 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidono- oder N-Methylpiperazinyl-Rest bilden, sowie deren Additionssalze mit den pharmazeutisch verträglichen Säuren.

Unter diesen Arzneimitteln seien schließlich diejenigen der Formel I genannt, in welcher Formel R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest darstellt und R_2 einen Methyl-, Äthyl- oder Allylrest darstellt, sowie deren Additionssalze mit den pharmazeutisch verträglichen Säuren.

Unter diesen letztgenannten seien ganz besonders die folgenden genannt:

das 7-Dimethylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten,

die A- und B-Isomeren des 7-Dimethylamino-5-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocycloheptens,

das 7-Methylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten,

das 2-Chlor-7-methylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten

sowie deren Additionssalze mit den pharmazeutisch verträglichen Säuren.

Diese Arzneimittel finden Anwendung beispielsweise bei der Behandlung von Depressionen, der Melancholie, von manisch-depressiven Psychosen, von reaktionellen und Erschöpfungs-Depressionen, von neurotischen Depressionen und gegebenenfalls bei der Behandlung der Parkinson'schen Krankheit.

Die übliche Dosis, die mit der verwendeten Verbindung, dem zu behandelnden Patienten und der Erkrankung variiert, kann beispielsweise beim Menschen, oral verabreicht, pro Tag 10 bis 300 mg betragen.

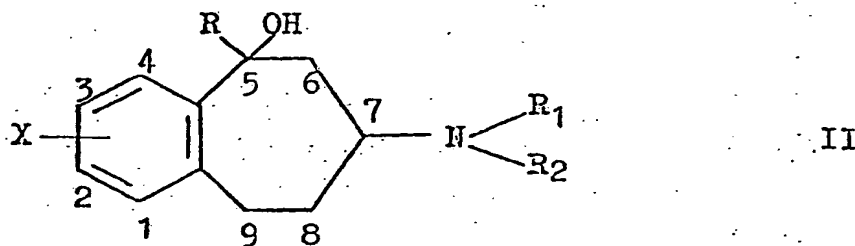
709807/1242

Die Erfindung betrifft schließlich pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff mindestens eine der Verbindungen der Formel I oder mindestens eines ihrer Additionssalze mit den pharmazeutisch verträglichen Säuren enthalten.

Die neuen 7-Aminobenzocyclohepten-Derivate der Formel I und ihre Additionssalze mit den pharmazeutisch verträglichen Säuren können als Arzneimittel in die pharmazeutischen Zusammensetzungen eingearbeitet werden, die zur Verabreichung über den Verdauungstrakt oder parenteral bestimmt sind.

Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen können beispielsweise fest oder flüssig sein und in den pharmazeutischen Formen vorliegen, die üblicherweise in der Humanmedizin verwendet werden, wie beispielsweise die einfachen Tabletten oder Dragées, die Gelkugeln, die Granulate, die Suppositorien, die injizierbaren Lösungen, die nach den üblichen Methoden hergestellt werden. Der Wirkstoff oder die Wirkstoffe kann bzw. können in Excipienten eingearbeitet werden, die üblicherweise bei diesen pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden, wie beispielsweise Talkum, Gummi arabicum, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Kakaobutter, die wäßrigen oder nicht-wäßrigen Vehikel bzw. Träger, die Fette tierischen oder pflanzlichen Ursprungs, die paraffinischen Derivate, die Glykole, die verschiedenen Netz-, Dispergier- oder Emulgiermittel und die Konservierungsmittel.

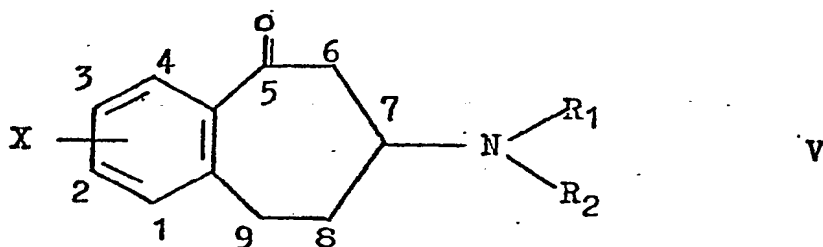
Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt es, als neue industrielle Verbindungen, die insbesondere für die Herstellung der Verbindungen der Formel I wertvoll sind, folgende zu erhalten: die Verbindungen der Formel



709807/1242

worin X, R, R₁ und R₂ die bereits angegebene Bedeutung haben, und insbesondere das 7-Dimethylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-5-ol, das 7-Dimethylamino-5-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-5-ol, das 7-Methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-5-ol, das 7-Methylamino-5-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-5-ol, das 1- und 3-Chlor-7-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-5-ol, das Hydrochlorid des 7-Äthylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-5-ols, das 1-(5-Hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-7-benzocycloheptenyl)-4-methylpiperazin und das 7-(2-Propenylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-5-ol,

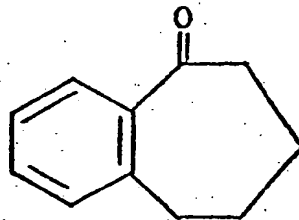
und die Verbindungen der Formel



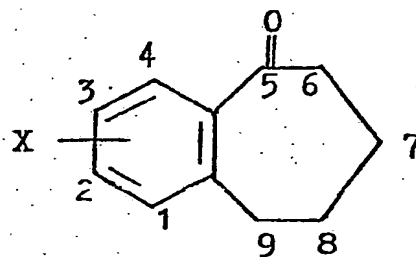
worin X, R₁ und R₂ die bereits angegebene Bedeutung haben, und insbesondere das 7-Dimethylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-5-on, das 7-Methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-5-on, das 1- und 3-Chlor-7-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-5-on, das Hydrochlorid des 7-Äthylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-5-ons, das 1-(5-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-7-benzocycloheptenyl)-4-methylpiperazin und das Hydrochlorid des 7-(2-Propenylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-5-ons.

Die Verbindungen der Formel III, worin X kein Wasserstoffatom darstellt, können, falls sie nicht bekannt sind, insbesondere nach einem Verfahren hergestellt werden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel

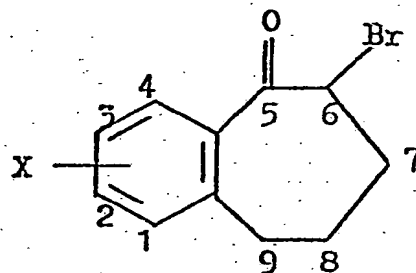
709807/1242



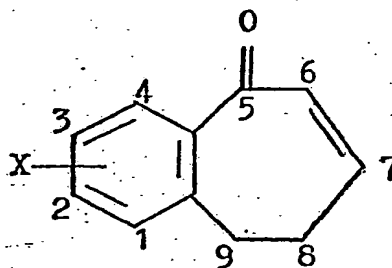
halogeniert (mit Ausnahme der Fluorierung), um eine Verbindung der Formel



zu erhalten, worin X ein Halogenatom mit Ausnahme des Fluoratoms darstellt, wobei sich dieses Halogenatom in 1- oder 3-Stellung am Phenylkern befindet, man diese letztere Verbindung mit Kupfer(II)-bromid, Brom oder einem Bromkomplex, wie Pyridiniumperbromid, in einem organischen Lösungsmittel umsetzt, um eine Verbindung der Formel



zu erhalten, worin X die bereits angegebene Bedeutung hat, man diese letztere in Gegenwart von Lithiumbromid und Lithiumcarbonat dehydrobromiert, um eine Verbindung der Formel



III

709807/1242

zu erhalten, worin X die bereits angegebene Bedeutung hat.

Beispiele für eine solche Herstellung sind nachstehend angegeben.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie jedoch einzuschränken.

Beispiel 1

7-Dimethylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten-hydrochlorid

Man vermischt 8 g 7-Dimethylamino-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten und 80 cm³ Dioxan, erhitzt unter Rückfluß, gibt 16 cm³ 18n-Schwefelsäure hinzu, hält 1/2 Stunde unter Rückfluß, gibt 80 cm³ Dioxan hinzu und hält erneut 1/2 Stunde unter Rückfluß, kühlt ab, bringt den pH-Wert durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak auf über 10, sättigt mit Natriumchlorid und extrahiert mit Äthylacetat. Man wäscht den Extrakt mit Salzwasser, trocknet anschließend und verdampft zur Trockne. Man chromatographiert den Rückstand über Siliciumdioxidgele unter Eluierung mit einer Cyclohexan/Äthylacetat/Triäthylamin-Mischung (7/3/1) und erhält 3,6 g des gewünschten Produkts in basischer Form. Man löst es in Äthyläther auf, gibt eine gesättigte Chlorwasserstoffsäurelösung in Äther hinzu und saugt das ausgefällte Hydrochlorid ab. Man kristallisiert es aus Isopropanol um und erhält 2,8 g der gewünschten Verbindung vom $F = 172^{\circ}\text{C}$.

Analyse: C₁₃H₁₈ClN

Berechnet: C 69,78 H 8,10 N 6,25 Cl 15,84 %

Gefunden: 70,0 8,2 6,3 15,8 %

Das als Ausgangsverbindung verwendete 7-Dimethylamino-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten wird wie folgt hergestellt:

709807/1242

Stufe A: 7-Dimethylamino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzo-
cyclohepten

Man löst 7 g 5-Oxo-8,9-dihydro-[5H]-benzocyclohepten in 70 cm³ Äthanol, gibt 12,2 g einer 33-gewichtsprozentigen Dimethylaminlösung in Benzol hinzu, rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert und verdampft zur Trockne. Man erhält 8,7 g des gewünschten Rohprodukts, welches als solches in der folgenden Stufe verwendet wird.

Stufe B: 7-Dimethylamino-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-
benzocyclohepten

Man löst 8,7 g des in Stufe A erhaltenen Produkts in 435 cm³ Äthanol, gibt eine Lösung von 8,7 g Natriumborhydrid in 87 cm³ Wasser hinzu, rührt 1 Stunde und 30 Minuten bei 20°C, gießt in Eiswasser, sättigt mit Natriumchlorid, extrahiert mit Äthylacetat, wäscht die organische Phase mit Salzwasser, trocknet und verdampft zur Trockne. Man erhält 8 g des gewünschten Rohprodukts, welches als solches in der folgenden Stufe verwendet wird.

Beispiel 2

7-Dimethylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-hydro-
chlorid

Man vermischt 11,2 g 7-Dimethylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten (erhalten in einer analog der in Beispiel 1 beschriebenen Weise), 800 cm³ Äthanol und 11,2 g Palladium auf Kohlenstoff bzw. Aktivkohle [mit 10 % Pd(OH)₂] und hält unter einer Wasserstoffatmosphäre während 30 Minuten. Nach der Absorption der theoretischen Wasserstoffmenge filtriert man und verdampft das Filtrat zur Trockne. Man chromatographiert den Rückstand auf Siliciumdioxidgele unter Eluierung mit einer Äthylacetat/Benzol-Triäthylamin-Mischung (8/2/1) und erhält 4,1 g des gewünschten Produkts in basischer Form. Man löst es in Äthyläther auf und gibt eine gesättigte Chlorwasserstoffsäurelösung in Äther hinzu. filtriert und kristallisiert das

709807/1242

Produkt aus einer Äthylacetat/Methylenchlorid-Mischung um. Man erhält 4,3 g der gewünschten Verbindung. $F = 210^{\circ}\text{C}$.

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClN}$

Berechnet: C 69,16 H 8,93 Cl 15,70 N 6,20 %

Gefunden: 68,9 8,9 15,9 6,3 %

Beispiel 3

7-Dimethylamino-9-phenyl-6,7-dihydro-[5H]-benzocycloheptenhydrochlorid

Man erhitzt unter Rückfluß und unter Inertgasatmosphäre eine Mischung aus 29,1 g 7-Dimethylamino-5-phenyl-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten und 290 cm³ Dioxan, gibt 60 cm³ 18n-Schwefelsäure hinzu, rührt 3 Minuten und kühlt dann ab, gibt Eis hinzu, stellt den pH-Wert durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak auf über 10 ein, sättigt mit Natriumchlorid, extrahiert mit Äthylacetat, wäscht die organische Phase mit Salzwasser, trocknet und verdampft zur Trockne. Man chromatographiert den Rückstand über Siliciumdioxydgel unter Eluierung mit einer Benzol/Triäthylamin-Mischung (10/1) und erhält 20,2 g des gewünschten Produkts in basischer Form.

Man löst 4 g dieses Produkts in 600 cm³ Äthyläther auf, gibt eine gesättigte Chlorwasserstoffsäurelösung in Äther hinzu und saugt das gebildete Hydrochlorid ab. Man erhält nach Umkristallisation aus Isopropanol 3,6 g der gewünschten Verbindung. $F = > 270^{\circ}\text{C}$.

Analyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}$

Berechnet: C 76,1 H 7,39 Cl 11,82 N 4,66 %

Gefunden: 76,2 7,4 11,6 4,8 %

Das als Ausgangsverbindung des Beispiels 3 verwendete 7-Dimethylamino-5-phenyl-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten wird wie folgt erhalten:

709807/1242

Man kühlt unter Stickstoff eine 1,2m-Lösung von Phenyllithium in Äthyläther auf 0 bis +5°C ab und leitet innerhalb 1 Stunde und 15 Minuten eine Lösung von 24,46 g 7-Dimethylamino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten, erhalten wie in Stufe A der Herstellung des Beispiels 1 beschrieben, in 488 cm³ Äthyläther ein. Man rührt 2 weitere Stunden bei 0 bis +5°C, gibt dann langsam bei 0 bis +15°C 120 cm³ einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchloridlösung und dann 100 cm³ Wasser langsam hinzu. Man dekantiert ab, wäscht die ätherische Phase mit Wasser, trocknet und erhält 29,4 g des gewünschten Rohprodukts, welches als solches für die folgende Stufe verwendet wird. (Es handelt sich um eine Isomerenmischung hinsichtlich der Substituenten in 5-Stellung.)

Beispiel 4

7-Dimethylamino-5-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-hydrochlorid

Man löst 5 g 7-Dimethylamino-9-phenyl-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten (erhalten als Zwischenprodukt in Beispiel 3) in 250 cm³ Äthanol auf, gibt 5 g Palladium auf Kohlenstoff [mit 10 % Pd(OH)₂] hinzu und rührt unter einer Wasserstoffatmosphäre bei 20°C bis zur Beendigung der Absorption. Man filtriert, verdampft das Filtrat zur Trockne, chromatographiert den Rückstand über Siliciumdioxidgele unter Eluierung mit einer Cyclohexan/Äthylacetat/Triäthylamin-Mischung (9/1/1) und erhält 0,52 g des A-Isomeren (äquatoriales 5H) und 2,9 g des B-Isomeren (axiales 5H) der gewünschten Verbindung in basischer Form.

Herstellung des Hydrochlorids des A-Isomeren:

Man löst 0,47 g des A-Isomeren in 50 cm³ Äthyläther auf und gibt eine gesättigte Chlorwasserstoffsäurelösung in Äther hinzu. Man saugt das Hydrochlorid ab und kristallisiert es aus einer Äthylacetat/Methylenchlorid-Mischung um und erhält 0,44 g der gewünschten Verbindung. F = 166°C.

709807/1242

2633889

Analyse: $C_{19}H_{24}ClN$

Berechnet: C 75,59 H 8,01 Cl 11,74 N 4,63 %

Gefunden: 75,4 8,1 11,6 4,5 %

Herstellung des Hydrochlorids des B-Isomeren

Man arbeitet in derselben Weise, ausgehend von 2,8 g des B-Isomeren, und erhält 2,9 g der gewünschten Verbindung.

F = 202°C.

Analyse: $C_{19}H_{24}ClN$

Gefunden: C 75,8 H 8,1 Cl 11,9 N 4,6 %

Beispiel 5

7-Dimethylamino-5-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzo-cyclohepten-hydrochlorid

Man kondensiert 600 cm³ Ammoniak und gibt 12,4 cm³ Äthanol und dann 12 g 7-Dimethylamino-5-phenyl-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten (Mischung der Isomeren, erhalten bei der Herstellung von Beispiel 3), gelöst in 200 cm³ Tetrahydrofuran, hinzu. Man gibt anschließend bei -40°C 2,46 g Natrium hinzu und rührt bei dieser Temperatur 20 Minuten lang. Man verdampft anschließend das Ammoniak und das Tetrahydrofuran, nimmt den Rückstand in Äthylacetat auf, wäscht mit Wasser, trocknet und verdampft zur Trockne. Man chromatographiert den Rückstand auf Siliciumdioxidgele unter Eluierung mit einer Cyclohexan/Äthylacetat/Triäthylamin-Mischung (9/1/1) und erhält 3,2 g des A-Isomeren (5H äquatorial) und 6,5 g des B-Isomeren (5H axial) der gewünschten Verbindung in basischer Form.

Man erhält das Hydrochlorid des Isomeren A analog der in Beispiel 4 beschriebenen Arbeitsweise; ausgehend von 3,2 g des A-Isomeren erhält man 2,9 g der gewünschten Verbindung. F = 166°C.

709807/1242

2633889

Analyse: $C_{19}H_{24}ClN$

Berechnet: C 74,25 H 8,01 Cl 11,74 N 4,63 %

(Solvat mit Äthylacetat)

Gefunden: 74,2 8,2 11,4 4,5 %

Beispiel 6

7-Methylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten-hydrochlorid

Man erhitzt eine Mischung aus 50 g 7-Methylamino-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten und 500 cm³ Dioxan unter Rückfluß, gibt dann innerhalb 30 Minuten 50 cm³ 18n-Schwefelsäure hinzu, hält den Rückfluß 1 Stunde aufrecht, kühlt ab, stellt den pH-Wert durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak auf 10 ein, sättigt mit Ammoniumsulfat und extrahiert mit Äthylacetat. Man wäscht die organische Phase mit Salzwasser, trocknet sie und verdampft zur Trockne. Man chromatographiert den Rückstand auf Siliciumdioxidgele unter Eluierung mit einer Methylenchlorid/Methanol-Triäthylamin-Mischung (95/5/2) und erhält 22,8 g des gewünschten Produkts in basischer Form.

Man nimmt die Verbindung in 50 cm³ Äthylacetat auf, gibt eine gesättigte Chlorwasserstoffsäurelösung in Äthylacetat hinzu und saugt die gebildeten Kristalle ab, die man aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 18 g der gewünschten Verbindung. F = 215°C.

Analyse: $C_{12}H_{16}NCl$

Berechnet: C 68,72 H 7,69 Cl 16,91 N 6,68 %

Gefunden: 68,8 7,7 16,8 6,4 %

Das 7-Methylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten-hydrochlorid kann in seine optischen Isomeren wie folgt aufgespalten werden:

Man behandelt das Hydrochlorid mit 2n-NaOH und läßt auf die erhaltene Base linksdrehende Dibenzoylweinsäure einwirken.

Nach der Filtration und Behandlung mit Natronlauge und dann mit

709807/1242

Chlorwasserstoffsäure erhält man das gewünschte rechtsdrehende Hydrochlorid. $F = 213^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 135,5^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$ ($c = 0,9\%$ Methanol).

Man behandelt das bei der vorstehenden Filtration erhaltene Filtrat mit rechtsdrehender Dibenzoylweinsäure und arbeitet dann, wie vorstehend beschrieben, und erhält das gewünschte linksdrehende Hydrochlorid. $F = 213^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 138,5^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$ ($c = 0,9\%$ Methanol).

Das als Ausgangsverbindung verwendete 7-Methylamino-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten wird wie folgt erhalten:

Stufe A: 7-Methylamino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten

Man löst 40 g 5-Oxo-8,9-dihydro-[5H]-benzocyclohepten in 400 cm³ Äthanol auf, gibt eine Lösung von 22,7 g Monomethylamin in 160 cm³ Benzol hinzu, rührt 2 1/2 Stunden, konzentriert zur Trockne und erhält 47,5 g des gewünschten Rohprodukts, welches als solches für die nächste Stufe verwendet wird.

Stufe B: 7-Methylamino-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten

Man löst 47,5 g des in Stufe A erhaltenen Rohprodukts in 2,4 l Äthanol, gibt langsam eine Lösung von 47,5 g Natriumborhydrid in 475 cm³ Wasser hinzu, rührt 2 1/2 Stunden, konzentriert auf 500 cm³, gießt in 2 l Salzwasser, extrahiert mit Äthylacetat, wäscht die organische Phase mit Salzwasser, trocknet und verdampft zur Trockne. Man erhält 50 g des gewünschten Rohprodukts, das man als solches in der folgenden Stufe verwendet.

709807/1242

2633889

Beispiel 7

7-Methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-
hydrochlorid

Man vermischt 3,4 g 7-Methylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten (in Beispiel 6 intermediär erhalten), 200 cm³ Äthanol und 3,4 g Palladium auf Kohle bzw. Aktivkohle [mit 10 % Pd(OH)₂], hält unter einer Wasserstoffatmosphäre bis zur Beendigung der Absorption, filtriert, verjagt das Lösungsmittel im Vakuum und erhält 2,9 g der gewünschten Verbindung in basischer Form.

Man löst sie in 300 cm³ Äther auf, gibt eine gesättigte Chlorwasserstoffsäurelösung in Äther hinzu, saugt die gebildeten Kristalle ab, kristallisiert sie aus einer Äthylacetat/Methanol-Mischung (8/2) um und erhält 2,6 g der gewünschten Verbindung. F = 270°C.

Analyse: C₁₂H₁₈ClN

Berechnet: C 68,07 H 8,57 Cl 16,74 N 6,62 %

Gefunden: 67,9 8,5 16,7 6,6 %

Beispiel 8

7-Methylamino-9-phenyl-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten-
hydrochlorid

Man löst 4,62 g 7-Methylamino-5-phenyl-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten in 90 cm³ Dioxan, erhitzt auf Rückflußtemperatur, gibt 9,2 cm³ 18n-Schwefelsäure hinzu, erhitzt 15 Minuten unter Rückfluß, kühlt ab, gießt in Eiswasser, extrahiert mit Äthylacetat, wäscht die organische Phase mit Salzwasser, trocknet und verdampft zur Trockne. Man chromatographiert den Rückstand auf Siliciumdioxidgele unter Eluierung mit einer Benzol/Äthylacetat/Triäthylamin-Mischung (2/8/1) und dann mit einer Chloroform/Methanol/Triäthylamin-Mischung (95/5/1) und erhält 3,3 g der gewünschten Verbindung in basischer Form.

709807/1242

2633889

Man löst sie in 500 cm³ Äther auf und gibt eine gesättigte Chlorwasserstoffsäurelösung in Äther hinzu, saugt die gebildeten Kristalle ab, krisallisiert sie aus Isopropanol um und erhält 2,3 g der gewünschten Verbindung. F = 244°C.

Analyse: C₁₈H₂₀ClN.

Berechnet: C 75,63 H 7,05 Cl 12,40 N 4,90 %

Gefunden: 75,4 7,2 12,2 4,7 %

Das 7-Methylamino-5-phenyl-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten, das als Ausgangsverbindung verwendet wurde, kann wie folgt erhalten werden:

Man löst 10,8 g 7-Methylamino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten (erhalten in Stufe A des Beispiels 6) in 200 cm³ Toluol auf, gibt 440 cm³ einer 1,35m-Phenylmagnesiumbromidlösung in Toluol (erhalten ausgehend von 26,76 g Magnesium, 105 cm³ Brombenzol, 600 cm³ Tetrahydrofuran und 600 cm³ Toluol unter Ersatz des durch Destillation verjagten Tetrahydrofurans auf ein konstantes Volumen, während die Magnesiumverbindung synthetisiert wird) hinzu, erhitzt 2 1/2 Stunden unter Rückfluß unter Inertgasatmosphäre, kühlt ab, gibt langsam bei höchstens 15°C langsam 200 cm³ einer wäßrigen gesättigten Ammoniumchloridlösung hinzu, filtriert ab, extrahiert mit Äthylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet sie und verdampft zur Trockne. Man chromatographiert den Rückstand auf Siliciumdioxidgele unter Eluierung mit einer Benzol/Äthylacetat-Mischung (9/1), dann mit einer Benzol/Äthylacetat/Triäthylamin-Mischung (2/8/1) und dann mit einer Chloroform/Methanol/Triäthylamin-Mischung (95/5/10) und erhält 8,7 g der gewünschten Verbindung in Form einer Mischung der beiden Isomeren hinsichtlich des Kohlenstoffs in 5-Stellung.

Beispiel 9

7-Methylamino-5-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-hydrochlorid

Man vermischt 2,47 g 7-Methylamino-9-phenyl-6,7-dihydro-[5H]-

709807/1242

benzocyclohepten (intermediär in Beispiel 8 erhalten), 130 cm³ Äthanol und 3,67 g Palladium auf Kohle [mit 10 % Pd(OH)₂]. Man hält unter einer Wasserstoffatmosphäre bis zur Beendigung der Absorption, filtriert ab und konzentriert das Filtrat zur Trockne. Man chromatographiert den Rückstand auf Siliciumdioxydgel unter Eluierung mit einer Benzol/Äthylacetat/Triäthylamin-Mischung (4/6/1) und erhält 1,82 g der gewünschten Verbindung in basischer Form.

Man löst sie in 250 cm³ Äthyläther auf, gibt eine gesättigte Chlorwasserstoffsäurelösung in Äther hinzu, filtriert die gebildeten Kristalle ab, kristallisiert sie aus Isopropanol um und erhält 1,35 g der gewünschten Verbindung. F = 265°C.

Analyse: C₁₈H₂₂ClN

Berechnet: C 75,10 H 7,70 Cl 12,31 N 4,86 %

Gefunden: 75,0 7,9 12,5 4,6 %

Beispiel 10

Hydrochlorid des 2- und 4-Chlor-7-methylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocycloheptens

Man erhitzt eine Mischung aus 41,5 g 1- und 3-Chlor-5-hydroxy-7-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten und 800 cm³ 2n-Chlorwasserstoffsäure 24 Stunden unter Rückfluß, kühlt ab, wäscht mit Äthylacetat, macht alkalisch und extrahiert mit Äthylacetat. Man wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet sie und konzentriert zur Trockne. Man chromatographiert den Rückstand auf Siliciumdioxydgel unter Eluierung mit einer Äthylacetat/Methanol/Triäthylamin-Mischung (8/2/1) und erhält 14,1 g des gewünschten Produkts in basischer Form, welches aus einer Mischung der 2-Chlor- und 4-Chlor-Isomeren besteht. Man trennt die Isomeren durch Chromatographie auf Siliciumdioxydgel unter Eluierung mit einer Äthylacetat/Methanol/Triäthylamin-Mischung (95/5/1) und erhält 8,7 g des 4-Chlor-Isomeren und 2,5 g des 2-Chlor-Isomeren.

709807/1242

2633889

Man bildet die Hydrochloride dieser Isomeren in Äther durch Zugabe einer gesättigten Chlorwasserstoffsäurelösung in Äther und erhält 1,5 g des Hydrochlorids des 2-Chlor-Isomeren (nach Umkristallisation aus Isopropanol) vom $F = 195^{\circ}\text{C}$ und 9,6 g des Hydrochlorids des 4-Chlor-Isomeren vom $F = 225^{\circ}\text{C}$.

Analyse: (2-Cl-Isomeres) $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}$

Berechnet: C 59,03 H 6,19 Cl 29,04 N 5,74 %

Gefunden: 59,1 6,4 19,2 5,7 %

Die Mischung der 1- und 3-Chlor-5-hydroxy-7-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocycloheptene wird wie folgt erhalten:

Stufe A: Mischung der 1- und 3-Chlorbenzosuberone

Man löst 400 g Benzosuberone in 1600 cm^3 1,1,2,2-Tetrachloräthan und führt bei 0°C innerhalb 20 Minuten 797 g Aluminiumchlorid und anschließend innerhalb $5\frac{1}{2}$ Stunden bei 20°C 166 cm^3 kondensiertes Chlor ein und hält eine Temperatur von 20 bis 25°C während einer Nacht aufrecht. Man gießt die Mischung bei 17°C langsam in eine Eis/Wasser/Chlorwasserstoffsäure-Mischung, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit Chlorwasserstoffsäure und dann mit Wasser und Natriumbicarbonat, trocknet sie, verdampft zur Trockne und chromatographiert den Rückstand auf Siliciumdioxidgeel unter Eluierung mit Benzol. Man erhält 217 g der erwarteten Isomeren-Mischung.

Stufe B: Mischung der 1- und 3-Chlor-6-brombenzosuberone

Man erhitzt eine Mischung aus 656 g Kupfer(II)-bromid und 3200 cm^3 Äthylacetat 45 Minuten unter Rückfluß, führt dann innerhalb 1 Stunde unter Rückfluß eine Lösung von 328 g der in Stufe A erhaltenen Isomerenmischung in 1600 cm^3 Chloroform ein, hält 3 Stunden unter Rückfluß unter erneuter Zugabe von 151 g Kupfer(II)-bromid, kühlt ab, filtriert, wäscht das Filtrat mit Salzwasser, trocknet und verdampft das Lösungsmittel. Man erhält 465 g des gewünschten Rohprodukts, welches als

709807/1242

solches in der nächsten Stufe verwendet wird.

Stufe C: Mischung der 1- und 3-Chlor-5-oxo-8,9-dihydro-[5H]-benzocycloheptene

Man löst 465 g der in der vorhergehenden Stufe erhaltenen Mischung in 5 l Dimethylformamid und gibt 459 g Lithiumcarbonat und 459 g Lithiumbromid hinzu, erhitzt 2 1/2 Stunden auf 110°C, kühlt ab, filtriert, verdünnt mit Methylenchlorid, wäscht die Lösung mit Salzwasser, trocknet sie und verdampft das Lösungsmittel. Man erhält 397 g des gewünschten Rohprodukts, welches als solches in der nächsten Stufe verwendet wird.

Stufe D: Mischung der 1- und 3-Chlor-5-oxo-7-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocycloheptene

Man rührt während 2 Stunden eine Mischung aus 100 g des in Stufe C erhaltenen Produkts, 500 cm³ Äthanol und 200 cm³ einer gesättigten Monomethylaminlösung in Äthanol, verdampft das Lösungsmittel, nimmt den Rückstand in 1 l Äthylacetat auf, extrahiert mit 1n-Chlorwasserstoffsäure, macht die saure Phase durch Zugabe von Soda alkalisch und extrahiert mit Äthylacetat. Man wäscht die organische Phase mit Salzwasser, trocknet sie und verdampft zur Trockne. Man erhält 67,2 g des erwarteten Rohprodukts in Form eines Öls, welches als solches für die nächste Stufe verwendet wird.

Stufe E: Mischung der 1- und 3-Chlor-5-hydroxy-7-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocycloheptene

Man löst 67,2 g des in Stufe D erhaltenen Produkts in 2 l Äthanol auf, führt eine Lösung von 67,2 g Natriumborhydrid in 800 cm³ Wasser ein, rührt 4 Stunden bei 20°C, gibt 2 l Äthylacetat hinzu, dekantiert ab, konzentriert die organische Phase auf 1 l, extrahiert mit 2n-Chlorwasserstoffsäure, macht die saure Phase alkalisch und extrahiert mit Äthylacetat. Man verdampft zur Trockne, chromatographiert den Rückstand auf Siliciumdioxidgeel unter Eluierung mit einer

709807/1242

2633889

Äthylacetat/Methanol/Triäthylamin-Mischung (8/1/1) und erhält 41,5 g des gewünschten Produkts.

Beispiel 11

4-Chlor-7-methylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten-
hydrochlorid

Man löst 14 g 1-Chlor-5-hydroxy-7-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten in 280 cm³ Hexamethylphosphor-triamid auf, erhitzt 50 Minuten auf 220°C, konzentriert auf 50 cm³, kühlt ab, gibt 500 cm³ Wasser und Eis hinzu, gibt konzentriertes Ammoniak bis zu einem pH-Wert von 10 hinzu, extrahiert mit Äthylacetat, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet sie. Man konzentriert zur Trockne, chromatographiert den Rückstand auf Siliciumdioxidgegel unter Eluierung mit Äthylacetat und dann mit einer Äthylacetat/Methanol/Triäthylamin-Mischung (95/5/10) und erhält 2,2 g der gewünschten Verbindung in basischer Form.

Man löst 2,19 g der Base in 260 cm³ Äthyläther auf, gibt 2 cm³ mit Chlorwasserstoffsäure gesättigten Äther hinzu, saugt das Hydrochlorid ab, kristallisiert es aus einer Methanol/Äthylacetat-Mischung um und erhält 2,1 g des gewünschten Produkts. F = 228°C.

Analyse: C₁₂H₁₅Cl₂N

Berechnet: C 59,02 H 6,19 Cl 29,04 N 5,73 %

Gefunden: 58,9 6,3 28,7 5,7 %

Das 1-Chlor-5-hydroxy-7-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten wird, wie bei der Herstellung, die dem Beispiel 10 folgt, beschrieben, erhalten, die in Stufe A beschriebene Chlorierung erfolgt bei 0°C, und man erhält das 1-Chlor-Isomere. Die weitere Synthese ist identisch.

709807/1242

2633889

Beispiel 12

7-Äthylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten-hydrochlorid

Man löst 2,3 g 7-Äthylamino-5 α -hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten in 46 cm³ Dioxan unter Rückfluß und gibt 4,6 cm³ 18n-Schwefelsäure hinzu. Man erhitzt 30 Minuten unter Rückfluß, konzentriert auf 15 cm³, kühlt ab, gibt 100 cm³ Eiswasser und dann konzentriertes Ammoniak hinzu. Man extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet sie und konzentriert zur Trockne. Man erhält 1,85 g der gewünschten Verbindung in basischer Form.

Man löst die Base in 5 cm³ einer gesättigten Chlorwasserstoffsäurelösung in Äthylacetat auf, saugt das Hydrochlorid ab, kristallisiert es aus einer Methanol/Äthylacetat-Mischung um und erhält 1,7 g der gewünschten Verbindung. F = 180°C.

Analyse: C₁₃H₁₈ClN

Berechnet: C 69,78 H 8,11 Cl 15,85 N 6,26 %

Gefunden: 69,8 8,3 15,9 6,2 %

Durch Behandlung des 5 β -OH-Isomeren unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen erhält man dasselbe Produkt. F = 180°C.

Die 5 α -OH- und 5 β -OH-7-Äthylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocycloheptene werden wie folgt erhalten:

Stufe A: 7-Äthylamino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-hydrochlorid

Man löst 4,74 g 5-Oxo-8,9-dihydro-[5H]-benzocyclohepten in 20 cm³ Äthanol, gibt 20 cm³ einer 13%-igen Äthylaminlösung in Äthanol hinzu, rührt 30 Minuten bei 20°C, verdampft zur Trockne, nimmt den Rückstand in Methanol auf und gibt eine gesättigte Chlorwasserstoffsäurelösung in Methanol hinzu. Man verdampft das Lösungsmittel, nimmt den Rückstand in Aceton auf und saugt die erhaltenen Kristalle ab. Man erhält 5,2 g des gewünschten Produkts. F = 212°C.

709807/1242

2633889

Analyse: $C_{13}H_{18}ClNO$

Berechnet: C 65,12 H 7,57 Cl 14,79 N 5,84 %

Gefunden: 65,2 7,8 15,1 5,8 %

Stufe B: 7-Äthylamino-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzo-
cyclohepten

Man löst 0,96 g des in Stufe A erhaltenen Produkts in einer Mischung aus 10 cm³ Äthanol und 2 cm³ 2n-NaOH auf, gibt anschließend langsam 1 g Natriumborhydrid hinzu und rührt 30 Minuten bei 20°C. Man gibt 30 cm³ Wasser hinzu, verdampft das Äthanol, kühlt ab und extrahiert mit Methylenchlorid. Man wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet sie und verdampft zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in Isopropyläther auf und saugt die erhaltenen Kristalle ab.

Man erhält 0,5 g des β -OH-Isomeren der gewünschten Verbindung.
 $F = 131^{\circ}C$.

Man dampft die vorstehend erhaltenen Mutterlaugen der Kristallisation zur Trockne ein und erhält 0,4 g des α -OH-Isomeren der gewünschten Verbindung in amorphem Zustand.

Beispiel 13

7-(4-Methylpiperazin-1-yl)-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten-
difumarat

Man löst 9 g 7-(4-Methylpiperazin-1-yl)-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten in 180 cm³ Dioxan auf, erhitzt unter Rückfluß und gibt 18 cm³ 18n-Schwefelsäure hinzu. Man erhitzt 30 Minuten unter Rückfluß, konzentriert, kühlt auf 20°C ab, gibt 100 cm³ einer Mischung aus Eis und Wasser hinzu, wäscht mit Äthylacetat, macht die wäßrige Phase durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak alkalisch, extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet die organische Phase und verdampft das Lösungsmittel. Man erhält 6,2 g der gewünschten Verbindung in basischer Form.

709807/1242

2633889

Man nimmt die Base mit 80 cm³ Methanol auf, gibt 6 g Fumarsäure hinzu, läßt einige Stunden auskristallisieren, saugt die Kristalle ab, kristallisiert sie aus Methanol um und erhält 9 g der gewünschten Verbindung. F = 210°C.

Analyse: C₂₄H₃₀N₂O₈

Berechnet: 60,75 H 6,37 N 5,90 %

Gefunden: 60,6 6,4 5,7 %

Das 7-(4-Methylpiperazin-1-yl)-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten wird wie folgt erhalten:

Stufe A: 7-(4-Methylpiperazin-1-yl)-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten

Man löst 6,32 g 5-Oxo-8,9-dihydro-[5H]-benzocyclohepten in 40 cm³ Äthanol, gibt innerhalb 5 Minuten eine Lösung von 8 g N-Methylpiperazin in 80 cm³ Äthanol hinzu, rührt 4 Stunden bei 20°C, verdampft zur Trockne, nimmt mit 0,5n-Chlorwasserstoffsäure auf, wäscht die Lösung mit Äthylacetat, macht durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak alkalisch, extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet und verdampft das Lösungsmittel. Man erhält 8,8 g der gewünschten Verbindung.

Stufe B: 7-(4-Methylpiperazin-1-yl)-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten

Man löst 8,8 g des in Stufe A erhaltenen Produkts in 88 cm³ Äthanol und 8,8 cm³ Wasser, gibt innerhalb 20 Minuten bei 22 bis 26°C 8,8 g Natriumborhydrid hinzu, rührt 1 Stunde bei 20°C, verdampft das Äthanol, gibt Wasser hinzu, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet sie und verdampft zur Trockne. Man erhält 9 g des gewünschten Rohprodukts, welches als solches für die weitere Synthese verwendet wird. (Das erhaltene Produkt ist eine Mischung der 5α- und 5β-OH-Isomeren.)

709807/1242

2633889

Beispiel 14

7-Allylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten-hydrochlorid

Man löst 6,2 g 7-Allylamino-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten in 124 cm³ Dioxan unter Rückfluß, gibt 12,4 cm³ 18n-Schwefelsäure hinzu und erhitzt weitere 30 Minuten unter Rückfluß. Man kühlt ab, konzentriert auf 40 cm³, gibt 100 cm³ Eiswasser hinzu, wäscht die wäßrige Phase mit Äthylacetat, macht durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak alkalisch, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet sie und verdampft zur Trockne. Man erhält 4,5 g des gewünschten Produkts in basischer Form.

Man löst dieses Produkt in 5 cm³ Äthylacetat auf und gibt bei 15 bis 20°C eine gesättigte Chlorwasserstoffsäurelösung in Äthylacetat hinzu. Man verdampft anschließend das Lösungsmittel, kristallisiert den Rückstand aus Isopropanol und dann erneut aus Methyläthylketon um und erhält 3,6 g der gewünschten Verbindung. F = 148°C.

Analyse: C₁₄H₁₈ClN

Berechnet:	C 71,32	H 7,69	Cl 15,04	N 5,94 %
Gefunden:	71,2	7,9	14,8	5,9 %

Das 7-Allylamino-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten wird wie folgt erhalten:

Stufe A: 7-Allylamino-5-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-hydrochlorid

Man löst 6,33 g 5-Oxo-8,9-dihydro-[5H]-benzocyclohepten in 30 cm³ Äthanol, gibt anschließend eine Lösung von 4,6 g Allylamin in 46 cm³ Äthanol hinzu, rührt 1 Stunde bei 20°C und verdampft zur Trockne. Man nimmt das erhaltene Öl in 30 cm³ Äthylacetat auf, gibt eine gesättigte Chlorwasserstoffsäurelösung in Äthylacetat hinzu, saugt die gebildeten Kristalle ab und erhält 7,3 g der gewünschten Verbindung. F = 170°C.

709807/1242

2633889

Stufe B: 7-Allylamino-5-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzo-
cyclohepten

Man löst 7,3 g der in Stufe A erhaltenen Verbindung in 73 cm³ Äthanol und 7,3 cm³ Wasser auf, kühlt ab und gibt innerhalb 30 Minuten bei 15°C 7,3 g Natriumborhydrid hinzu. Man rührt 1 Stunde bei 20°C, neutralisiert mit Chlorwasserstoffsäure und macht dann durch Zugabe von konzentriertem NaOH alkalisch. Man verdampft das Äthanol, gibt Wasser hinzu, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet sie und verdampft zur Trockne. Man erhält 6,2 g des gewünschten Produkts, welches eine Mischung der 5α- und 5β-OH-Isomeren ist.

Beispiel 15

Di-[7-(pyrrolidin-1-yl)-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten]-
fumarat

Man rührt 5 Minuten bei 220°C eine Mischung aus 5 g 5-Hydroxy-7-(pyrrolidin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten und 5 g wasserfreies saures Kaliumsulfat. Man kühlt auf 25°C ab, nimmt mit Wasser auf, wäscht mit Äther, macht durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak alkalisch, extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet und verdampft zur Trockne. Man erhält 3,3 g des Rohprodukts.

Man löst die 3,3 g des vorstehend erhaltenen Rohprodukts in 25 cm³ Isopropanol auf und gibt 870 mg Fumarsäure hinzu. Man erhitzt bis zur Auflösung und hält dann 2 Stunden bei 20°C, saugt ab, wäscht mit Isopropanol und dann mit Äther. Man erhält 1,75 g des gewünschten Produkts (F. = 190°C, dann 200°C), welches man aus Methanol umkristallisieren kann. Der Schmelzpunkt bleibt unverändert.

Analyse: C₃₀H₃₈N₂, C₄H₄O₄

Berechnet: C 75,24 H 7,80 N 5,16 %

Gefunden: 75,0 8,2 5,1 %

709807/1242

2633889

Das 5-Hydroxy-7-(pyrrolidin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten wird wie folgt erhalten:

Stufe A: 5-Oxo-7-(pyrrolidin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten

Man löst 7,9 g 5-Oxo-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten in 30 cm³ Äthanol und gibt eine Lösung von 7,1 g Pyrrolidin in 30 cm³ Äthanol hinzu. Man rührt bei Raumtemperatur 30 Minuten, verdampft zur Trockne und erhält 11,5 g des gewünschten Produkts.

Stufe B: 5-Hydroxy-7-(pyrrolidin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten

Man löst 11,5 g des in Stufe A erhaltenen Produkts in 115 cm³ Äthanol und 11,5 cm³ Wasser, kühlt auf 10°C ab und gibt langsam 5,75 g Natriumborhydrid hinzu. Man rührt 1 Stunde bei 20°C, verdampft das Äthanol und gibt 100 cm³ Wasser hinzu. Man extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mit Wasser, trocknet und verdampft zur Trockne. Man erhält 11,35 g des gewünschten Produkts.

Beispiel 16

2-Chlor-7-methylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocycloheptenhydrochlorid

Man erhitzt eine Lösung von 3,7 g 3-Chlor-5-hydroxy-7-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten in 37 cm³ Dioxan unter Rückfluß, gibt 7,4 cm³ konzentrierte Schwefelsäure hinzu, erhitzt weitere 20 Minuten unter Rückfluß, kühlt auf 20°C ab und gibt 50 cm³ Wasser hinzu und macht dann durch Zugabe von Natronlauge alkalisch. Man extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht mit Wasser, trocknet und verdampft zur Trockne. Man erhält 3,5 g des Produkts, welches man in 5 cm³ Äthylacetat auflöst. Man gibt bei 10°C eine Lösung von gasförmiger Chlorwasserstoffsäure in Äthylacetat hinzu, saugt die gebildeten Kristalle ab und erhält 3,3 g der gewünschten Verbindung. F = 195°C, identisch mit der in Beispiel 10 beschriebenen Verbindung.

709807/1242

2633889

Das 3-Chlor-5-hydroxy-7-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten wird wie folgt erhalten:

Stufe A: 3-Chlor-5-oxo-8,9-dihydro-[5H]-benzocyclohepten

Man löst 7,1 g 3-Chlorbenzosuberone (beschrieben in J.Chem.Soc. C. 2176, 1969) in 10,5 cm³ Dimethylformamid, gibt bei 80°C innerhalb 10 Minuten 12 g Pyridiniumperbromid in 10 cm³ Dimethylformamid hinzu. hält eine Temperatur von 80°C während 15 Minuten aufrecht und führt diese Lösung innerhalb 20 Minuten bei 120°C in eine Mischung aus 7 cm³ Dimethylformamid, 12,4 g Lithiumcarbonat und 10 g Lithiumbromid ein. Man rührt 2 1/2 Stunden bei 120°C, kühlt auf 50°C ab, gießt auf eine Mischung aus 60 cm³ Wasser, 120 g Eis und 23 cm³ Chlorwasserstoffsäure, extrahiert mit Äther, wäscht mit Wasser, trocknet, behandelt mit Aktivkohle, filtriert und verdampft das Lösungsmittel. Man erhält 7 g des gewünschten Rohprodukts, welches als solches für die nächste Stufe verwendet wird.

Man kann dieses Produkt durch Chromatographie auf Siliciumdioxidgele unter Eluierung mit einer Cyclohexan/Äthylacetat-Mischung (8/2) und Umkristallisation aus Äther reinigen. F = 55°C.

Stufe B: 3-Chlor-5-oxo-7-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocyclohepten-hydrochlorid

Man gibt bei 20°C 60 cm³ einer äthanolischen 5n-Monomethylaminlösung zu einer Lösung von 9 g des in Stufe A erhaltenen Produkts in 50 cm³ Äthanol hinzu. Man rührt 1 Stunde, verdampft zur Trockne, nimmt mit 1n-Chlorwasserstoffsäure auf und wäscht mit Äther. Man kühlt auf 10°C ab, macht durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak alkalisch, extrahiert mit Äther, wäscht mit Wasser, trocknet, behandelt mit Aktivkohle, filtriert und verdampft zur Trockne. Man erhält 7,6 g des Produkts, welches man in 5 cm³ Methanol löst. Man kühlt auf 10°C ab, gibt eine Lösung von gasförmigem Chlorwasserstoff in Äthylacetat hinzu, saugt die gebildeten Kristalle ab und erhält 4,6 g des gewünschten Produkts, F = 218°C.

709807/1242

2633889

Stufe C: 3-Chlor-5-hydroxy-7-methylamino-6,7,8,9-tetrahydro-
[5H]-benzocyclohepten

Man suspendiert 4,6 g des in Stufe B erhaltenen Produkts in 100 cm³ Wasser, kühlt auf 10°C ab und gibt Natronlauge hinzu. Man extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet und verdampft zur Trockne. Man erhält 4 g eines öligen Produkts, welches man in 40 cm³ Äthanol und 4 cm³ Wasser löst. Man gibt anschließend bei 20°C 2 g Natriumborhydrid hinzu und rührt 1 Stunde. Man verdampft zur Trockne, nimmt mit Methylenchlorid auf, wäscht mit Wasser, trocknet und verdampft zur Trockne. Man wäscht mit Isopropyläther und erhält 3,7 g des gewünschten Produkts. F = 90°C.

Beispiel 17

2-Chlor-7-dimethylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten-
fumarat

Man führt 4,7 g 2-Chlor-7-methylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten-hydrochlorid (hergestellt, wie in Beispiel 16 angegeben) in 47 cm³ Acetonitril ein. Man gibt 7,7 cm³ einer 40%-igen wäßrigen Formaldehydlösung und dann 4,5 g Natriumcyanoborhydrid hinzu. Man rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur, gibt Essigsäure bis zu einem pH-Wert von 7 hinzu, rührt erneut 45 Minuten bei Raumtemperatur und verdampft im Vakuum zur Trockne.

Man erhält 2,6 g 2-Chlor-7-dimethylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten in Form eines Öls.

Durch Zugabe von Fumarsäure in Methanol erhält man 3,3 g des Fumarats von 2-Chlor-7-dimethylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten. F = 160°C.

Analyse: C₁₃H₁₆ClN, C₄H₄O₄ = 337,795

Berechnet: C 60,44 H 5,97 N 4,15 Cl 10,50 %

Gefunden: 60,2 6,0 4,1 10,7 %

709807/1242

Beispiel 18

Man stellt Tabletten her entsprechend der Formulierung:

7-Dimethylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclo-
hepten-hydrochlorid 25 mg

Excipient, quantum satis für eine fertige Tablette von 200 mg
(Excipient: Lactose, Stärke, Talkum, Magnesiumstearat)

Beispiel 19

Man stellt Tabletten her entsprechend der Formulierung:

7-Dimethylamino-5-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-
[5H]-benzocyclohepten-hydrochlorid 25 mg

Excipient, quantum satis für eine fertige Tablette von 200 mg
(Excipient: Lactose, Stärke, Talkum, Magnesiumstearat)

Beispiel 20

Man stellt Tabletten her entsprechend der Formulierung:

7-Methylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclo-
hepten-hydrochlorid 25 mg

Excipient, quantum satis für eine fertige Tablette von 200 mg
(Excipient: Lactose, Stärke, Talkum, Magnesiumstearat)

Beispiel 21

Man stellt Tabletten her entsprechend der Formulierung:

2-Chlor-7-methylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzo-
cyclohepten-hydrochlorid 25 mg

Excipient, quantum satis für eine fertige Tablette von 200 mg
(Excipient: Lactose, Stärke, Talkum, Magnesiumstearat)

Pharmakologische Untersuchung

1. Test der Potenzierung des I.M.A.O.-Effekts

Die Verabreichung eines Monoaminoxidase-Inhibitors (I.M.A.O.) an Mäuse induziert eine motorische Hyperaktivität dieser Tiere, die mit einem Antidepressionsmittel potenziert werden kann (Carlsson et coll., Brain Research, 1969, 12, 456).

Eine Dosis von 100 mg/kg Nialamid wird intraperitoneal 30 Minuten vor der Injektion der zu untersuchenden Verbindung auf demselben Wege verabreicht.

Die Werte der aktimetrischen Zählungen werden alle 30 Minuten während 6 Stunden bestimmt.

Die Potenzierung der Nialamid-Effekte durch die untersuchte Verbindung wird durch eine steigende Anzahl von Zeichen + für eine bestimmte Dosis, ausgedrückt in mg/kg, ausgedrückt.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt.

709807/1242

Verbindung des Beispiels	Potenzierung des Nialamids für eine Dosis ausgedrückt in mg/kg
1	++ 20
2	+ 1-5
	+++ 20
5	+ 1
	+++ 20
6	++ 5
	+++ 20
7	+ 5
	++ 20
10 (2-Chlor- derivat)	+++ 1
	+++ 5
11	+ 5
	+++ 20
13	++ 20
14	++ 20

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen die Nialamid-Effekte wesentlich potenzieren.

2. Test der Potenzierung der Effekte von 5 HTP

Die Verabreichung von 5-Hydroxytryptophan (5 HTP) an Mäuse, die mit einem Antidepressionsmittel bzw. antidepressiven Mittel vorbehandelt worden waren, induziert an diesen Tieren ein eigenartiges Verhalten, insbesondere das Auftreten von Zitterbewegungen.

Die untersuchte Verbindung wird intraperitoneal in steigenden Dosen verabreicht, und zwar 1 Stunde vor der Injektion einer Dosis von 200 mg/kg 5 HTP auf demselben Wege.

709807/1242

2633889

Die beobachteten Symptome werden alle 15 Minuten innerhalb 1 Stunde notiert.

Man bestimmt die minimale aktive Dosis (DMA) der untersuchten Verbindung. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle angegeben.

Verbindung des Beispiels	(DMA) Minimale aktive Dosis in mg/kg
1	20
5	10
6	5
9	20
10 (2-Chlorderivat)	10
11	20
12	20
13	50
14	50

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen wesentlich die 5 HTP-Effekte potenzieren.

3. Test der Potenzierung der Effekte von L-Dopa

Die Verabreichung von L-Dopa an Mäuse, die 18 Stunden vorher mit Iproniazid vorbehandelt worden waren, führt zu einer Anzahl von Symptomen: Muskelhypertonus, Hyperaktivität, Erregtheit, Schreie, Aggressivität, Speichelfluß und Exophthalmus.

Die Intensität dieser Effekte wird durch die Verabreichung eines Antidepressionsmittels 1 Stunde vor der Verabreichung von L-Dopa potenziert.

709807/1242

2633889

Männliche Mäuse erhalten intraperitoneal verabreicht 75 mg/kg Iproniazid 18 Stunden vor dem Beginn des Tests. Die untersuchte Verbindung wird dann in wäßriger Lösung intraperitoneal in steigenden Dosen injiziert.

L-Dopa wird auf demselben Wege in einer Dosis von 100 mg/kg 1 Stunde danach injiziert. Die verschiedenen beobachteten Symptome, 15 und 30 Minuten nach der Injektion von L-Dopa, werden mit 0 bis 3 für jedes Tier ausgewertet und für jede Dosis summiert.

Die wirksame Dosis 50 (DE_{50}), die die Effekte von L-Dopa um 50 % potenziert, wird bestimmt.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt.

Verbindung des Beispiels	DE_{50} in mg/kg
1	< 5
2	5
3	2
5	2
6	10
7	10
8	5
9	5
10 (2-Chlor-derivat)	< 5
11	20
12	10
13	20
14	20

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, daß die untersuchten Verbindungen wesentlich die Effekte von L-Dopa potenzieren.

709807/1242

2633889

4. Untersuchung der akuten Toxizität

Die Dosis letalis (DL_{50}) von verschiedenen Verbindungen wurde an der Maus nach intraperitonealer Verabreichung bestimmt.

Die Mortalität wird innerhalb 48 Stunden festgestellt.

Die angenäherte Werte DL_{50} sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefaßt.

Verbindung des Beispiels	DL_{50} in mg/kg i.p.
1	75
2	100
3	100
4	50
5	50
6	75
7	100
8	50
9	50
10 (2-Chlor- derivat)	75
11	75
12	75
13	250
14	150

709807/1242

Biochemische Untersuchung

1. Inhibierung der Serotonin-Aufnahme in vitro

Die Inhibierung der Aufnahme von Serotonin (5 HT) wird in den nicht-gereinigten Synaptosomen gemessen, die ausgehend vom ganzen Gehirn der Ratte (weiblich, 19 bis 21 Tage alt) nach der Technik von Kannengießer et coll. (Biochemical Pharmacology, 22, 1973, 73) hergestellt werden.

Die Verbindungen werden in verschiedenen Konzentrationen mit dem Präparat bei 37°C während 5 Minuten in Gegenwart von 14C-5 HT in einer Konzentration von 10^{-7} -molar inkubiert.

Die inhibierende Konzentration 50 (C.I.₅₀) einer Verbindung, d.h. die Dosis, die die Aufnahme von 14C-5 HT in den Synaptosomen um 50 % inhibiert, wird graphisch bestimmt.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle angegeben.

2. Inhibierung der Serotonin-Aufnahme in vivo

Die untersuchten Verbindungen werden intraperitoneal an Gruppen von weiblichen Ratten von 19 bis 21 Tagen in Dosen von 5 bis 20 mg/kg verabreicht.

Nach 30 Minuten wird das Gehirn entnommen. Die Synaptosomen werden, wie vorstehend beschrieben, präpariert bzw. hergestellt und in Gegenwart von 14C-5 HT inkubiert.

Die relative Fähigkeit der Verbindungen, die 14C-5 HT-Aufnahme zu inhibieren, wird im Vergleich zu einem Versuch geschätzt, der an Tieren durchgeführt wurde, die nicht die untersuchte Verbindung erhalten haben.

Die Aktivität wird durch eine steigende Anzahl von Zeichen + ausgedrückt.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle angegeben.

709807/1242

2633889

Verbindung des Beispiels	Test in vitro C.I. ₅₀ (molar)	Test in vivo
1	$5,1 \times 10^{-7}$	++
5	$1,5 \times 10^{-7}$	+++
6	$1,9 \times 10^{-6}$	++
10 (2-Chlorderivat)	$3,5 \times 10^{-7}$	+++
11	$4,0 \times 10^{-7}$	+

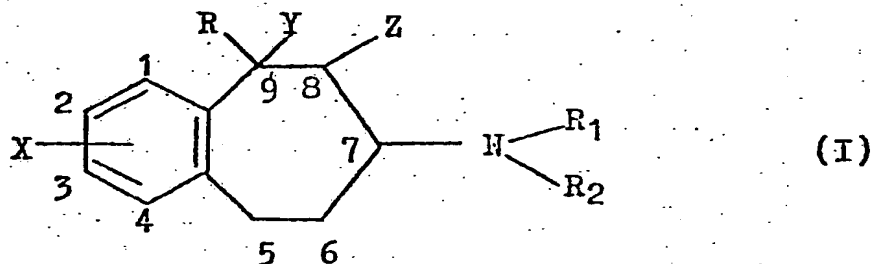
Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, daß die Verbindungen sehr interessante serotoninergetische Eigenschaften aufweisen.

709807/1242

P a t e n t a n s p r ü c h e

=====

1. Aminobenzocyclohepten-Derivate sowie deren Additionssalze mit den Mineralsäuren oder organischen Säuren der allgemeinen Formel I



worin

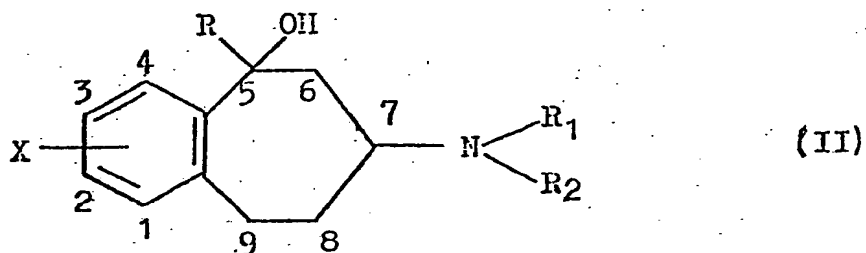
- X ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom mit Ausnahme des Fluoratoms darstellt, wobei das Halogenatom sich in 2- oder 4-Stellung am Phenylkern befinden kann,
- Y ein Wasserstoffatom darstellt oder mit Z eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung bildet,
- Z ein Wasserstoffatom darstellt oder mit Y eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung bildet,
- R ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest, der gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom, einen Methyl- oder Methoxyrest substituiert sein kann, darstellt,
- R₁ ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Alkenylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt und
- R₂ einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, oder
- R₁ und R₂ zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten Heterocyclus mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen darstellen, der gegebenenfalls ein anderes Heteroatom enthalten bzw. aufweisen kann und auch durch einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann.

709807/1242

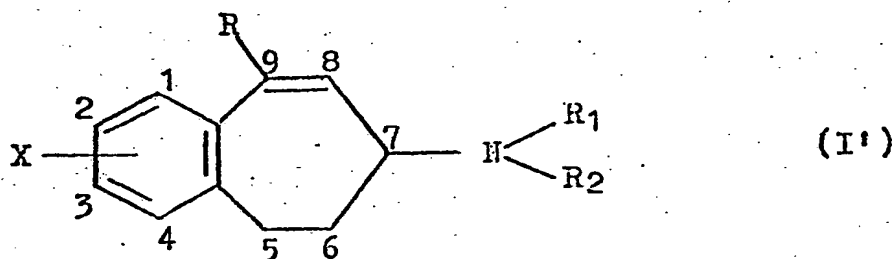
2. Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1 sowie deren Additionssalze mit den Mineralsäuren oder organischen Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel I X ein Wasserstoffatom oder ein Chloratom darstellt, R ein Wasserstoffatom, einen Methylrest oder einen Phenylrest darstellt, R₁ ein Wasserstoffatom, einen Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Allyl-Rest darstellt und R₂ einen Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Allyl-Rest darstellt oder R₁ und R₂ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazinyl- oder N-Methylpiperazinyl-Rest bilden.
3. Derivate der Formel I gemäß Anspruch 2 sowie deren Additionssalze mit den Mineralsäuren oder organischen Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel I R ein Wasserstoffatom oder einen Phenylrest darstellt, R₁ ein Wasserstoffatom, einen Methyl-, Äthyl- oder Allylrest darstellt und R₂ einen Methyl-, Äthyl- oder Allylrest darstellt oder R₁ und R₂ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidono- oder N-Methylpiperazinyl-Rest bilden.
4. Derivate der Formel I gemäß Anspruch 3 sowie deren Additionssalze mit den Mineralsäuren oder organischen Säuren, dadurch gekennzeichnet, daß in der Formel I R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest darstellt und R₂ einen Methyl-, Äthyl- oder Allylrest darstellt.
5. 7-Dimethylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten.
6. Die A- und B-Isomeren des 7-Dimethylamino-5-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-[5H]-benzocycloheptens.
7. 7-Methylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten.
8. Die Enantiomorphen des 7-Methylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocycloheptens.
9. 2-Chlor-7-methylamino-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten.

709807/1242

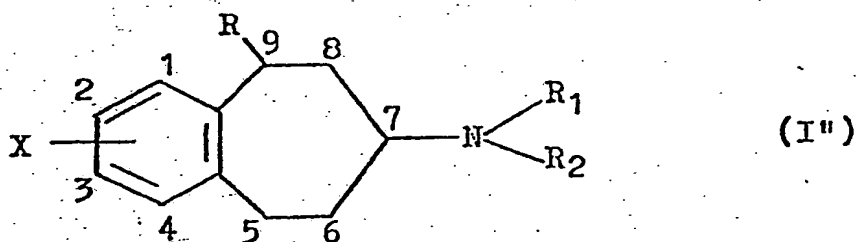
10. Die Additionssalze der Verbindungen gemäß einem der Patentansprüche 5 bis 9 mit den Mineralsäuren oder organischen Säuren.
11. Das Di-[7-(pyrrolidin-1-yl)-6,7-dihydro-[5H]-benzocyclohepten-fumarat.
12. Verfahren zur Herstellung der Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1 sowie deren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



worin X, R, R₁ und R₂ die vorstehende Bedeutung haben, dehydratisiert, um eine Verbindung der Formel I'



worin X, R, R₁ und R₂ die vorstehende Bedeutung haben, zu erhalten, und daß man entweder diese letztere isoliert und gewünschtenfalls in die Salzform überführt oder die Verbindung der Formel I' reduziert, um eine Verbindung der Formel I''



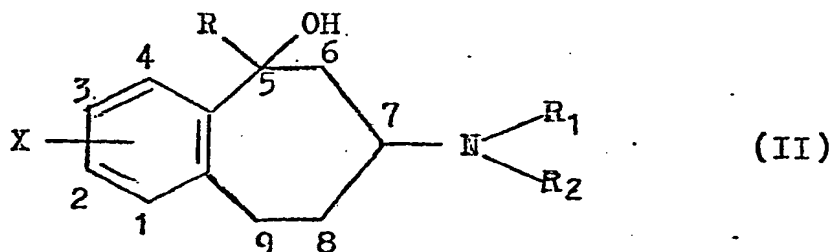
709807/1242

worin X, R, R₁ und R₂ die angegebene Bedeutung haben, zu erhalten, und diese letztere isoliert und gegebenenfalls in die Salzform überführt.

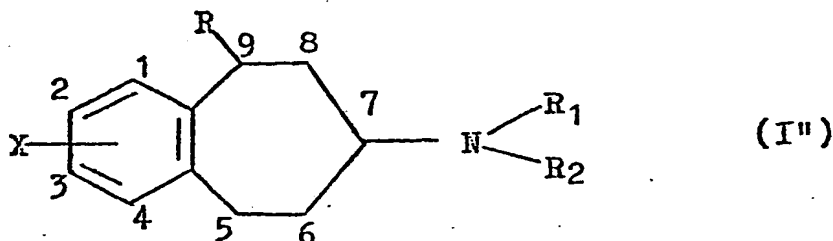
13. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) die Dehydratation der Verbindung der Formel II bei der Siedetemperatur der Reaktionsmischung mit Hilfe einer starken Säure, wie Chlorwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, oder mit Hilfe von Kaliumbisulfat oder durch Erhitzen in Hexamethylphosphortriamid durchführt und
- b) die Reduktion der Verbindung der Formel I' mit gasförmigem Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie Palladium, durchführt.

14. Variante des Verfahrens zur Herstellung der Derivate der Formel I'' des Anspruchs 12, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



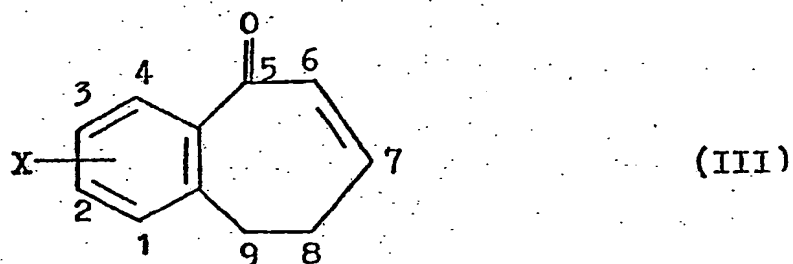
worin X, R, R₁ und R₂ die vorstehende Bedeutung haben, mit Hilfe eines energischen Reduktionsmittels reduziert, um eine Verbindung der Formel I''



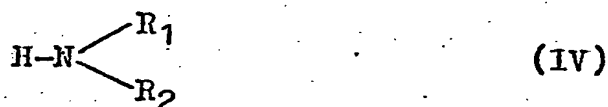
worin X, R, R₁ und R₂ die bereits angegebene Bedeutung haben, zu erhalten, und daß man diese isoliert und gegebenenfalls in die Salzform überführt.

709807/1242

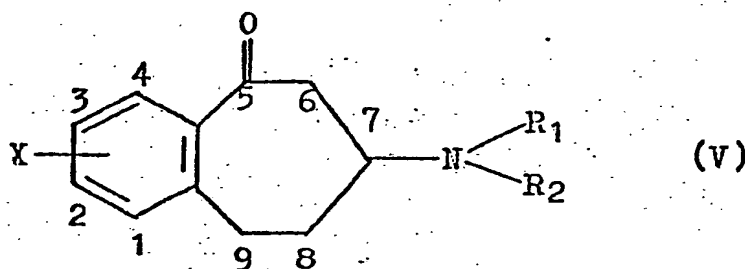
15. Verfahren gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reduktion der Verbindung der Formel II mit Hilfe von Natrium in flüssigem Ammoniak und in Gegenwart eines Alkanols mit niedrigem Molekulargewicht, wie Äthanol, durchführt.
16. Verfahren gemäß einem der Patentansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der Formel II dadurch herstellt, daß man eine Verbindung der Formel III



worin X die bereits angegebene Bedeutung hat, mit einem Amin der Formel IV



worin R₁ und R₂ die bereits angegebene Bedeutung haben, umsetzt, um eine Verbindung der Formel V



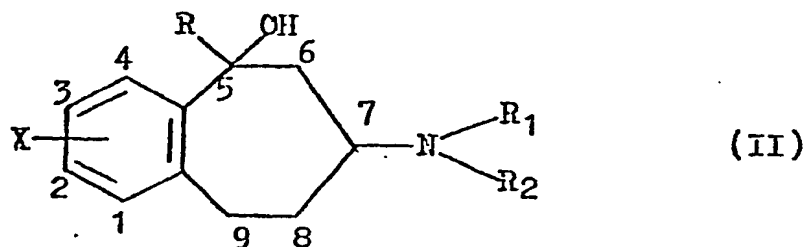
worin X, R₁ und R₂ die bereits angegebene Bedeutung haben, zu erhalten, und daß man entweder diese letztere mit einer Organometallverbindung der Formel VI



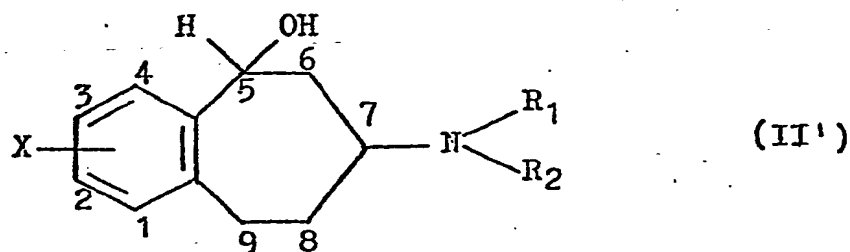
709807/1242

2633889

worin M ein Lithiumatom oder einen Rest -Mg-Hal darstellt, worin Hal für ein Chlor- oder Bromatom steht und R die bereits angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff hat, umgesetzt, um eine Verbindung der Formel II

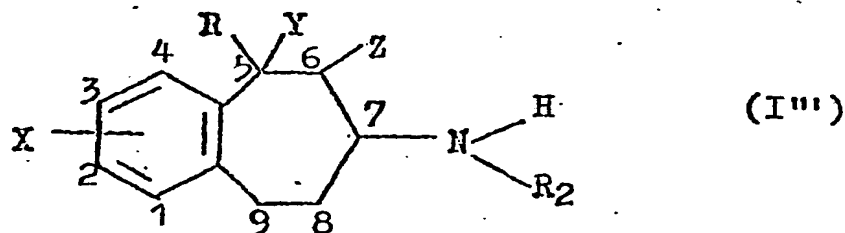


worin X, R, R₁ und R₂ die bereits angegebene Bedeutung haben, mit der Ausnahme, daß R kein Wasserstoffatom darstellt, zu erhalten, und dann diese letztere isoliert oder die Verbindung der Formel V reduziert, um eine Verbindung der Formel II'



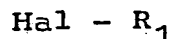
zu erhalten, worin X, R₁ und R₂ die bereits angegebene Bedeutung haben, und dann diese letztere isoliert.

17. Variante des Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in welcher Formel I R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen und X, R, Y und Z die bereits angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I'''



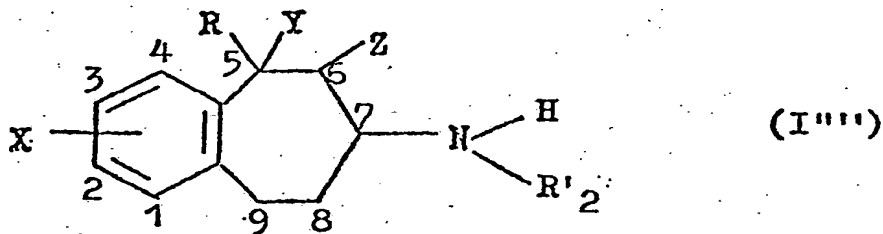
709807/1242

worin X, R, Y, Z und R₂ die bereits angegebene Bedeutung haben, mit einem Halogenid der Formel VII



worin Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatomb darstellt und R₁ die bereits angegebene Bedeutung hat, umgesetzt, um die gewünschte Verbindung zu erhalten.

18. Variante des Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in welcher Formel I R₁ einen Methylrest darstellt, R₂ einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt und X, R, Y und Z die bereits angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I'''

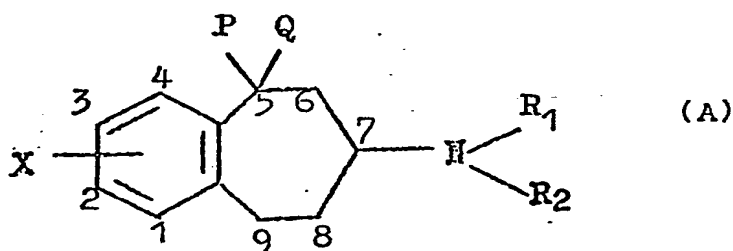


worin R'₂ einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt und X, R, Y und Z die bereits angegebene Bedeutung haben, der Einwirkung von Formaldehyd und Natriumcyanoborhydrid unterwirft, um die gewünschte Verbindung zu erhalten.

19. Pharmazeutische Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff mindestens eines der Aminobenzocyclohepten-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1 oder mindestens eines ihrer Additionssalze mit den pharmazeutisch verträglichen Säuren enthalten.
20. Pharmazeutische Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff mindestens eines der Aminobenzocyclohepten-Derivate gemäß den Patentansprüchen 2, 3 und 4 oder mindestens eines ihrer Additionssalze mit den pharmazeutisch verträglichen Säuren enthalten.

709807/1242

21. Pharmazeutische Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff mindestens eines der Aminobenzocyclohepten-Derivate gemäß den Patentansprüchen 5, 6, 7 und 9 oder mindestens eines ihrer Additionssalze mit den pharmazeutisch verträglichen Säuren enthalten.
22. Pharmazeutische Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff mindestens eine der Verbindung gemäß Patentanspruch 8 oder mindestens eines ihrer Additionssalze mit den pharmazeutisch verträglichen Säuren oder die Verbindung gemäß Patentanspruch 11 enthalten.
23. Verbindungen der Formel A

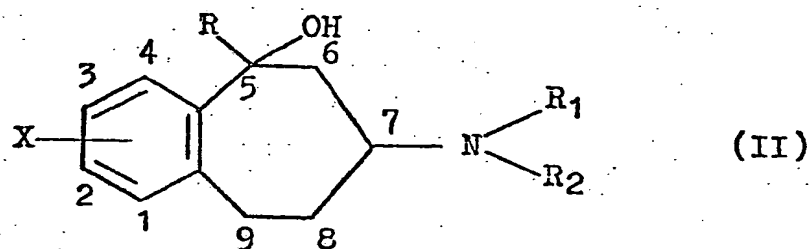


worin

- X ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom mit Ausnahme des Fluoratoms darstellt, wobei das Halogenatom sich in 2- oder 4-Stellung am Phenylkern befinden kann,
- P mit Q den Sauerstoff einer Ketofunktion bildet oder P den Rest R darstellt, wobei R ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest, der gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom, einen Methyl- oder Methoxyrest substituiert sein kann, darstellt,
- Q mit P den Sauerstoff einer Ketofunktion bildet oder Q einen Hydroxyrest darstellt,
- R₁ ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Alkenylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt und
- R₂ einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt oder

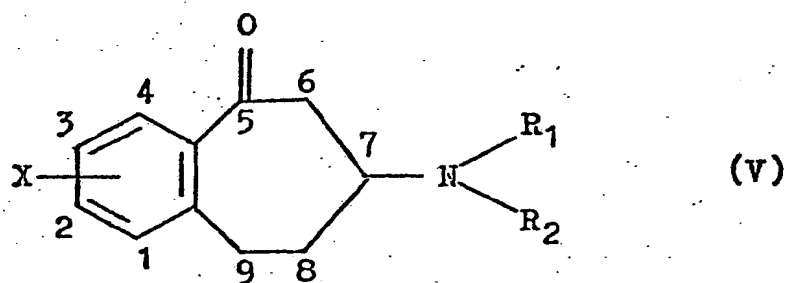
R_1 und R_2 zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten Heterocyclus mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen bilden, der gegebenenfalls ein anderes Heteroatom enthalten kann und auch durch einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann.

24. Verbindungen gemäß Patentanspruch 23 der Formel II



worin X, R, R_1 und R_2 die in Anspruch 23 angegebene Bedeutung haben.

25. Verbindungen der Formel V gemäß Anspruch 23



worin X, R_1 und R_2 die in Anspruch 23 angegebene Bedeutung haben.

709807/1242